青黴胺概說

陳和昌、謝明村、何官倫

前　言

Penicillamine 是由 penicillin 水解而得的一個產物。化學構造上它是一種氨基酸；D-異構物與 L-異構物；這兩種異構物有相似的藥理作用；但 D-異構物的副作用比 L-異構物者小得很多，所以臨床上是用 D-異構物 (D-penicillamine)。D-penicillamine 經口服以後很容易被吸收，而且很快以原型態腎臟排除。D-penicillamine 仍有一點抗菌作用；但沒有臨床應用的價值。以下試就 D-penicillamine 之1.藥理作用、2.副作用、3.禁忌、4.相互作用、5.臨床應用、6.用法、分別加以說明。

藥理作用

1.螯合作用 (chelation)：D-penicillamine 可以與銅(Cu)、汞(Hg)、鉛(Pb)、砷(As)等金屬螯合，然後其螯合體經由腎臟排除。血液透析亦可排除其螯合體。

2.D-penicillamine 可以與 cystine 結合：此結合體的溶解度比 cystine 大很多。這是用 D-penicillamine 來治療膀胱氨基酸尿症(cystinuria) 的理論基礎。有膀胱氨基酸尿症的病人，因為有大量的膀胱氨基酸出現在腎小管腔(reno-tubular) 中，而且其溶解度低，所以會沈澱而成結石。D-penicillamine 與膀胱氨基酸結石後，溶解度增加，就不會沈澱而成結石。

3.免疫抑制作用(immunosuppression)：D-penicillamine 可能有抑制 T-細胞與 IgM RA 因子的作用。這是用它來治療風濕樣關節炎 (rheumatoid arthritis) 的理論基礎。有人亦嘗試用 D-penicillamine 來治療原發性膽硬化(primary biliary cirrhosis)與皮硬化(sclerosis)，這可能亦與其免疫抑制作用有關。

副作用

如果很小心地使用，D-penicillamine 副作用的發生率不是很大；但有時亦會有嚴重的副作用發生。所以在使用上，一方面要小心，另一方面要注意觀察看看是否有副作用發生。常見的皮膚與胃腸道的副作用(例如丘疹、尋麻疹、嘔吐、食慾不振.

Title:D-penicillamine
Authors: Ho-Chan Chen, Ming-Tsuen Hsieh, Koon-Lun Ho　中國醫藥學院附設北港馬祖醫院內科
Key Words:D-penicillamine

...等)。然而促使停藥的主要原因是：1.對腎臟、骨髓的傷害，2.嚴重的免疫反應。銅、鋅、維生素 B_6 可能發生缺乏的情況。

禁忌症

1.懷孕。

2.腎臟衰竭。

3.骨髓衰竭。

4.對 penicillin 與 gold 發生不良反應的病人，亦常會對 D-penicillamine 發生不良反應。

與其它藥物的相互作用

Gold，antimalarials，cytotoxics，oxyphenbutazone,phenylbutazone 可能會發生與 D-penicillamine 相似的嚴重副作用，所以 D-penicillamine 最好不要與這些藥物合併使用。

臨床應用

1.在治療銅中毒(Wilson's disease)與膀胱氨基酸尿症上，D-penicillamine 是第一線應選用的解毒藥。

2.在治療慢性砷中毒、慢性無機汞中毒、有機汞中毒時，D-penicillamine 亦是第一線應選用的解毒藥。

3.在治療急性砷中毒、急性無機汞中毒時，一般是先用 dimercaprol 一段短時間 ， 再繼以 D-penicillamine 來治療。

4.在治療鉛中毒時，一般是先以 $Ca\text{-}Na_2\text{-}EDTA$ 治療一段短時間， 再繼以 D-penicillamine 來治療。

5.在治療風濕樣關節炎時， D-penicillamine 用在當 NSAID (non-steroid antiinflammatory drugs)無法完全控制病性時，再加上gold或 D-penicillamine。

6.有人嘗試用 D-penicillamine來治療原發性膽硬化與皮硬化，依筆者的經驗可以得到一定的效果。

使用的方法

D-penicillamine 的一般使用原則是：1.劑量一般在125mg-4000mg/天之間。劑量小於1000mg/天很少會有副作用，超過 2000mg/天常會有副作用。大劑量使用盡可能不要超過一星期。2.一般把一天量分成3-4次服用，在空腹時服用。 通常是在三餐前三十分鐘服用。3.通常每星期要補充兩次維生素 B_6 ,每次 50mg,口服。4.治療中除注意可能發生副作用的症狀外，還要作血液與小便的例行檢查(blood and urine routines)：最初兩星期每三天作一次，接下去的四個月每星期作一次，以後每個月作一次。如果發現有副作用，則應減少劑量，甚至停藥。白血球小於3500個/mm^3則一定要停藥。5.比較輕的副作用，可以減少劑量到 50mg/一天，然後視情況再慢慢增量。6.如果發生免疫性的副作用，有時可合併用 prednisolone (5mg p.o. tid)而得以控制8.銅、鋅缺乏時要另外補充之。

以下試述 D-penicillamine 在各種疾病中使用的方法：

1.Wilson 氏病：這個疾病是因為(1)腸對銅的吸收太多與(2)銅與血液中運輸蛋白(carrier protein) 的結合力太弱，而引起的。由於上面兩個原因而引起有太多的銅在組織 (特別是：肝、腦、眼、紅血球、骨)沈澱，經而引起這些組織的破壞。

臨床上如果發現有不明原因的肝、腦、紅血球、骨病變，在眼部有 Kayser-Fleisher's ring ，則應懷疑到有此病。應注意的是：有時症狀並不十分典型。

如果能進一步証明肝臟內銅的含量增加 (>250 μg/g 乾重或>50 μg/g 濕重)，而且血液中的 cer-

uloplasmin 下降即可診斷為此病。如果有Kayser-Fleisher's ring就不必作肝的活體解剖 (biopsy)。如果血、尿中銅的含量增加、血漿中的 ceruloplasmin 下降、血漿中的蛋白質含量正常，可說有此病的可能性非常大。核醫來檢查有很特徵性的變化。

治療上，一方面是要少吃含銅量高的食物 (例如：肝、貝、巧克力、堅果、乾果) 、另外就是用 D-penicillamine 加速銅由小便之排泄。一般是用 250mg p.o. qid。 如果無法用 D-penicillamine 可以用 triethylene tetramine。

2.膀胱氨基酸尿症：以乃腎臟對 cystine 的運輸發生問題，以致有太多的膀胱氨基酸出現在小便中。通常小便中的 lysine,ornithine,arginine 三種氨基酸的排出量亦會增加。此症的唯一問題是會形成尿路結石。其盛行率(prevalence)約1/7000。在所有尿路結石中，每100位有1-3位是因此病所引起的。

凡是有尿路結石的病人都要檢查看看是否因此病而引起者。早上起床後第一次小便中可見有cystine 結晶。取出的石頭亦可看到此結晶。cyanide-prusside test 的陽性反應表示有此病的可能。最正確的診斷是用 ion-exchange chromatography 來測量小便中 cystine,lysine, arginine, ornithine的含量，它們的上限分別是18、130、16、22、mg/g creatinine。

治療的重點是：1.減少食物中 methionine 的量，這表示蛋白質的攝取量要作極度的限制，常有困難，但在可能的情況下少吃一點會有幫助的。2.小便每天要多於3000ml,這要請病人每小時喝 8-10 ounces(1 ounce≒30 ml)的液體，半夜起床再喝16 ounces 的液體。3.增加小便的 PH 值到7.5以上，這要請病人吃 $NaHco_3$ 3gm qid 睡前吃 acetazlamide 250mg、半夜再吃 $NaHco_3$ 3gm 。一星期以後，每次小便都要檢查小便的 PH 值， 然後再調整 $NaHco_3$ 的服用量，一直到 PH 值大於7.5為止。應注意的是：小便 PH 值增加以後，cystine 的溶解度增加，但其它化合物可能會下降而發生沈澱 (例如 Ca phosphate)。4.以上各種方法常常還不太夠， 如果不夠的話可以加用 D-penicillamine 250-500mg p.o. qid， 使得小便中 cystine 的含量少於 500mg/24h即可。 亦有人試用D-penicillamine來溶解已經形成的結石，如果目的在此的話，則小便中 cystine 的含量要減少到 200mg/24hrs 以下；但目前外科極為進步，所以一般還是先考慮外科取石法。(註 ：cystine 結石無法用體外振波法而振出，一般是用 ultrasound by way of the percutaneous approach)。除了 D-penicillamine 以外，其它研究中的藥物有： Vit C.,L-glutamine. mercaptopropionylglycine。其中以 mercaptopropionylglycine 的前景最好。

3.砷中毒：其影響是全身性的，症狀的特異性不大，急性中毒以急性胃腸道的症狀為主，慢性中毒以皮膚變黑、變腫、角質化、肌肉酸痛無力為主。病史在診斷上很重要。確定診斷是驗血、尿中砷的含量。

急性中毒的解毒藥：先用 dimercaprol 3mg/kg im q4h.嚴重中毒或腎臟功能不好時，可加用血液透析以加速排泄。dimercaprol 一直用到症狀明顯改善(二天左右)，然後用 D-penicillamine 250 mg qid。通常以小便中砷的含量 < 50mg/24h 作為治療的終點 (end point)，大約是四天。慢性中毒可用 D-penicillamie 250mg qid 治療之，亦以小便中砷的含量作為治療終點之指標。

4.汞中毒：其影響亦是全身的，症狀沒有太大的特異性、元素汞 (elemental mercury)中毒的主要症狀是：急性者是呼吸道與胃腸道的症狀，慢性者是神經衰弱(neuroasthenia)。無機鹽(inorganic salts)中毒主要症狀是膚色變灰(ashen-gray)(尤其發生在眼周圍) 與胃腸道異常，而其最嚴重也是最多的系統性傷害在腎臟。有機汞(organic mercury)(主要是指 methylmercury)中毒的主要症狀

在神經系統。受汞污染的病史在診斷上很重要。確定診斷是要檢查血與小便中汞的濃度（血 < 4μg/dl、小便 < 25 g/day)。

元素汞與無機鹽的解毒藥： 急性期 dimercaprol 5mg/kg im，然後 2.5mg/kg im q12h for 10 days.。嚴重中毒或腎功能不好時， 可加用血液透析以加速排泄 ：用 dimercaprol 以後可以繼續用 D-penicillamine 250mg qid 來治療。慢性中毒以 D-penicillamine 250mg qid 來治療即可。治療的終點以血、尿中汞的含量為指標。

有機汞中毒不可用 dimercaprol 來治療， 因其會增加有機汞在腦中的濃度。一般是用 D-penicillamine 500mg qid 來治療。因為有機汞有相當的enterohepatic recirculation，所以可以用polythiol resin 來加速其由大便之排除。亦有人用 N-acetyl-D-L-penicillin 來治療。傳統的血液透析對有機汞中毒治療無效；但如果在血液透析的動脈端加入 L-cystine 或2,3-dimercaptosuccinate acid 則可有效地排除有機汞。

5.鉛中毒：其影響亦是全身性的，症狀的特異性不大，急性中毒以胃腸道的症狀為主，慢性中毒在大人亦以胃腸道的症狀為主，小孩可能是以中樞神經的症狀為主。受鉛污染的病史在診斷上很重要。確定的診斷是檢查全血中鉛與protoporphyrin之濃度(N：鉛 10-40μg/dl,protoporphyrin 80g/dl)。這兩種檢查還有疑問時再作Ca Na_2EDTA mobilization test：1g $CaNa_2$ EDTA+5％G/W250cc iv over 1hr。小便連續收集四天,正常鉛的含量<600g/dl。

治療上的解毒藥 ：先用 $CaNa_2$ EDTA 與 dimercaprol 一小段時間，再用 D-penicillamine 繼續治療： dimercaprol 4mg/kg im q4h for 48hrs，然後 q6h for 48hr，然後 q6-12hr for 7 days。在 dimercaprol 的第一劑量後四小時， 開始用 $CaNa_2$ EDTA 50-75mg/kg 分成兩次打，im 或 slow iv for 5 day (五天中總量不要超過 500mg/kg)，必要時停兩天再打五天。以後用 D-penicillamine 250 mg qid 來繼續治療。 以症狀的改善與血液中鉛與 protoporphyrin 之濃度作為治療終點之指標。

6.風濕樣關節炎(rheumatoid arthritis)：此乃一種不明原因的慢性發炎性疾病，主要的表現是對稱性多發性關節炎。其它器官組織亦可能受到影響。

在治療上通常是依下面的順序來選用：1.教育、休息、運動。2.Aspirin. NSAID 3.D-penicillamine，gold,antimalarials. 4.steroids. 5.cytotoxics. 6.實驗性的方法。並配合物理治療與偶兒的關節內注射。

用 D-penicillamine 時， 通常併用 NSAID：D-penicillamine 250 mg qd，然後每三個月需要的話增加 125-250mg/d，最高劑量是1000mg/d。

結　論

臨床上所用的 penicillamine 是其 D-異構物。D-penicillamine 的主要作用是可以與 cystine 及一些金屬(Cu. Hg. Pb. As 等) 結合以促進它們的排泄，另外它還有免疫抑制作用。用量在1000mg/d以下少有副作用，但仍需小心觀察，特別是對腎、骨髓的傷害，以及嚴重的免疫反應。